

Adrian Andrzej Chrobak¹, Weronika Janeczko², Marcin Siwek³, Dominika Dudek³

¹Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Koło Naukowe Chorób Afektywnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

³Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Głęboka stymulacja mózgu jako metoda leczenia depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej — przegląd badań neuroobrazowych i eksperymentalnych

Deep brain stimulation as a method of treatment in treatment-resistant depression in bipolar disorder: neuroimaging and clinical trials review

Abstract

Bipolar disorder (BD) — psychiatric disorder characterized by at least one manic or hypomanic state and recurrent episodes of depression, is one of the main causes of disability among young adults. Depression — dominant in the course of BD is particularly prone to be treatment resistant. A new experimental treatment for refractory depression in the course of bipolar disorder is deep brain stimulation (DBS), associated with a single neurosurgical low – risk procedure, causes immediate antidepressant effect.

Neuroimaging studies have shown sIMFB (supero-lateral branch of the medial forebrain bundle) as the most reactive for deep brain stimulation. Further studies on stimulating sIMFB carried out in the selected groups of treatment-resistant depressive patients with BD are needed.

Psychiatry 2017; 14, 1: 40–46

Key words: deep brain stimulation, bipolar disorder, treatment-resistant depression, refractory depression

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym stanowiącym jedną z dziesięciu głównych przyczyn niepełnosprawności wśród młodych dorosłych [1, 2]. Charakteryzuje się występowaniem nawracających stanów depresyjnych, maniakałnych/hipomaniakałnych oraz mieszanych. Depresja w przebiegu ChAD stanowi dominującą fazą choroby — jednocześnie główny czynnik obniżający jakość życia pacjentów i odpowiedzialny za największą

śmiertelność w tej grupie klinicznej. Faza depresji jest również szczególnie narażona na lekooporność. Stan ten definiuje się jako brak uzyskania remisji po zastosowaniu terapii adekwatną dawką litu (0,8 mEq/l stężenia w osoczu) lub adekwatną dawką stabilizatora nastroju z dodatkiem lamotryginy (50–200 mg/d.) lub monoterapią kwetiapiny (300–600 mg/d.) [3]. Szacuje się, że depresja lekooporna występuje u większości pacjentów z ChAD w którymś z okresów choroby [4]. Lekooporność w zaburzeniach afektywnych jest jednym ze wskazań do zastosowania elektrowstrząsów (EW). Wyniki badania *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR-D) pokazały, że elektrowstrząsy są najskuteczniejszą metodą leczenia depresji lekoopornej ze wskaźnikami remisji wynoszącymi około

Adres do korespondencji:

Weronika Janeczko
Koło Naukowe Chorób Afektywnych UJCM
ul. Świętej Anny 12
31–008 Kraków
e-mail: weronika.zuzanna.janeczko@gmail.com

50% [5, 6]. Część rezultatów badań wykazuje jednak ich większą skuteczność w przypadku depresji lekoopornej występującej w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) niż w przebiegu ChAD [5, 7]. Pomimo pozytywnych efektów są związane z wieloma ograniczeniami i działaniami niepożądanymi. Mogą one wynikać z konieczności zastosowania procedury znieczulenia ogólnego, niedotlenienia mózgu podczas zabiegu lub interakcji pomiędzy podawanymi lekami. Do objawów szczególnie uporczywych należą zaburzenia w postaci niepamięci wstecznej i następczej [5, 7, 8]. Niepamięć wsteczna uniemożliwia przypomnienia części zdarzeń z okresu 1–3 miesięcy przed zabiegiem. Niepamięć następcza uniemożliwia zapamiętanie nowych informacji w okresie 1–3 tygodni po zakończeniu EW. Zaburzenia te ustępują zwykle w ciągu około 3 miesięcy [8–10]. Ponadto istnieje szczególna grupa pacjentów, u których skuteczność kolejnych zabiegów maleje, co jest wskazaniem do zastosowania serii zabiegów w różnych odstępach czasowych tak zwanych zabiegów przypominających lub podtrzymujących. Liczba ośrodków w Polsce, w których przeprowadzane są te zabiegi, jest jednak niewielka, a zgłaszanie się na nie bywa uciążliwe dla pacjentów.

W związku z tymi ograniczeniami, dla pewnej szczególnej, wyselekcjonowanej grupy pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD, u których leczenie za pomocą EW okazało się nieskuteczne, inne metody leczenia biologicznego mogłyby stanowić alternatywę. Wyniki dotychczasowych badań z wykorzystaniem powtarzalnej przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS, *repetitive transcranial magnetic stimulation*) wykazały efekty o niskiej istotności klinicznej [11].

Obiecującą metodą alternatywną może być głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). W przeciwieństwie do EW i rTMS, działa ona specyficznie, ponieważ wszczepiony stymulator pobudza niewielki, wyselekcjonowany obszar mózgowia. Głęboka stymulacja mózgu została wprowadzona do leczenia między innymi w chorobie Parkinsona, dystonii, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i depresji lekoopornej [12]. Celem tej pracy jest omówienie badań neuroobrazowych wskazujących na najistotniejsze zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z ChAD, a następnie przedstawienie przeprowadzonych do tej pory badań wykorzystujących terapię DBS w tej grupie klinicznej.

Neuroobrazowanie w ChAD

Obrazowanie tensora dyfuzji

Obrazowanie tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*) jest techniką rezonansu magnetycznego wrażliwą

na ruch cząsteczek wody wykorzystywaną do obrazowania mikrostruktury istoty białej w ChAD [13]. W opisie DTI wykorzystuje się kilka parametrów: anizotropię frakcyjną (FA, *fractional anisotropy*) odwzorowującą koherencję aksonalną oraz dyfuzyjność osiową (AD, *axial diffusivity*) i radialną (RD, *radial diffusivity*) umożliwiające obserwowanie dyfuzji wody zarówno równolegle i prostopadle do kierunku przebiegu włókien istoty białej, dzięki czemu można odwzorować jej integralność [13, 14]. Innym wskaźnikiem stosowanym zamiast AD i RD jest pozorny współczynnik dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) — im wyższy, tym mniej ograniczona dyfuzja [15]. Metaanaliza badań neuroobrazowych wykorzystujących technikę DTI u pacjentów z ChAD wskazała na trzy główne klastry o obniżonej anizotropii frakcyjnej w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną [16]. Największy klaster obejmował sieć istoty białej zlokalizowaną pod zakrętami prawej okolicy skroniowo-ciemieniowej (*right posterior sub-gyral, temporoparietal region*). Zmiana ta była prawdopodobnie związana z zaburzeniami ciągłości uwagi u pacjentów z ChAD. Pokazano również związek między obniżoną FA ciemieniowej istoty białej a zaburzeniami funkcji wykonawczych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy. Metaanaliza ta wykazała także obniżoną FA w obrębie lewego przedniego zakrętu obręczy, obszaru najprawdopodobniej związanego z zaburzoną regulacją emocji w ChAD. Autorzy wskazują, że wyniki pochodzące z badań pacjentów z ChAD I miały największe znaczenie dla uzyskanego wyniku metaanalizy.

Wynik badania DTI przeprowadzonego przez Ambrosi i wsp. [13] potwierdził, że pacjenci z ChAD I (25 osób) wykazują niższą FA istoty białej prawej okolicy skroniowej oraz wyższą RD w okolicy przedczołowej i skroniowej. Natomiast ChAD II (25 osób) cechuje niższa niż w ChAD I FA w prawym przedklinu oraz obszarach czołowych i przedczołowych. Dodatkowo u pacjentów z ChAD II porównanych z ChAD I i grupą kontrolną (50 osób) zaobserwowano niższą FA w prawym pęczku podłużnym dolnym [ILF, *inferior longitudinal fasciculus*]). Cała grupa pacjentów z ChAD wykazała redukcję w AD i RD w lewym obszarze ILF, prawej drodze korowo-rdzeniowej, dwustronnie w mózdzku oraz obniżony AD w lewej torebce wewnętrznej. Na podstawie badań depresji przeprowadzanych na zwierzęcych modelach można sądzić, że zaburzona mielinizacja ILF jest odpowiedzialna za mechanizmy depresyjne u pacjentów z ChAD [17].

Nieprawidłowości widoczne w strukturze istoty białej zostały uznane za kluczowe w przebiegu ChAD przez Bellani i wsp. [15] w najnowszej metaanalizie dotyczącej DTI i plastyczności mielinowej. Obejmowała ona 3184 pacjentów ChAD porównanych z 2958 zdrowymi ochot-

nikami. Większość wyników badań DTI, dotyczących wybranych obszarów mózgu wykazało, że u pacjentów z ChAD w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną występuje niższa FA, głównie w istocie białej okolicy przedczołowej, przedniej obręczy, okolic spoidła wielkiego i limbiczno-prążkowiowych. Dodatkowo, potwierdzono zmniejszoną spójność i wyrównanie pęczków w regionach: głębokiej istoty białej płatów czołowych i potylicznych, przedniej obręczy, spoidła wielkiego, przedniej części wieńca promienistego i torebki wewnętrznej. Trzeba jednak pamiętać, że rezultaty te dotyczą jedynie wybranych regionów mózgu.

Natomiast analizy wokselowe całego mózgu bez wybranego *a priori* miejsca obserwacji pokazują obniżoną FA we wszystkich głównych drogach istoty białej — silniej jednak w ChAD I niż w ChAD II [16]. Wyniki te da się zaobserwować w prawej skroniowo-ciemieniowej istocie białej z udziałem zarówno obszaru dolnego pęczka czołowo-potylicznego (IFOF, *inferior fronto-occipital fasciculus*), jak i ILF oraz lewej obręczy i lewego przedniego zakrętu obręczy. Te wyniki wskazują, że charakterystyczne dla ChAD mogą być zmiany w strukturze istoty białej, które nie dotyczą tylko przedniej drogi czołowo-limbicznej, ale także włókien łączących korę czołową i ciemieniową [16].

Zespół ten wspomina również o globalnej redukcji istoty białej i klastrach obniżonej FA u pacjentów z ChAD, počawszy od przedczołowej istoty białej do płata spoidła wielkiego i tylnego pęczka obręczy. Stwierdzono też, że leczenie farmakologiczne litem nie wpływa na wyniki DTI istoty białej. Autorzy wspominali także metaanalizę badań wokselowych, w której opisano dwa klastry FA i zmiany średniej dyfuzyjności w prawej półkuli, w obszarach odpowiedzialnych za przetwarzanie emocji. Pierwszy — zlokalizowany blisko prawego zakrętu przyhipokampowego w istocie białej, przez którą SLF i dolny ILF i tylna promienistość wzgórzowa, a drugi w pobliżu prawego spoidła wielkiego ACC i prawej kory pod kolanem spoidła wielkiego. Zakłócona łączność między tymi regionami i grzbietową poznawczą siecią połączeń mogą odgrywać rolę w nadmiernej reaktywności ACC i sgACC. Takie nieprawidłowości w integralności istoty białej mogą być przyczyną niestabilności przetwarzania emocji u osób z ChAD. Autorzy podejrzewają również, że lekooporność bywa warunkowana podwyższoną dyfuzyjnością radialną i średnim współczynnikiem dyfuzji w uszkodzonych szlakach istoty białej odpowiedzialnych za deficyt poznawczy i emocjonalny [16].

W najnowszym przeglądzie badań obrazowych [18] stwierdzają na podstawie analizy DTI, że integralność istoty białej obszarów skroniowych jest mniejsza w ChAD II niż w ChAD I. Wynik ten nie jest jednak

zgodny z częścią podobnych prac. Można więc sądzić, że ostateczne porównanie ChAD I i ChAD II wymaga dalszych badań.

Badania morfometryczne

Metaanaliza badań obrazowych 321 pacjentów z ChAD I i 442 zdrowych ochotników wykazała, że pacjenci z ChAD I cechują się zwiększoną objętością prawej komory bocznej, lewego płata skroniowego i prawej skorupy [19]. Ci zażywający lit cechują się większą objętością hipokampa i ciała migdałowatego niż pacjenci niezażywający litu i zdrowi ochotnicy.

Metaanaliza obrazowych badań wokselowych [20] opisująca 210 pacjentów z ChAD I i 298 zdrowych ochotników wykazała, że w ChAD występuje prawostronny pojedynczy klaster zredukowanej istoty szarej obejmujący wyspę, górny i środkowy zakręt skroniowy, okolicę skroniową, wieczkową, część trójkątną, dolny zakręt czołowy i przedmurze, odpowiadające polom korowym 21, 22, 44, 45 i 47 według Brodmanna. Houenou i wsp. [21] dokonali przeglądu dwóch metaanaliz dotyczących markerów ChAD w neuroobrazowaniu — metaanalizy badań fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) oraz VBM (*voxel-based morphometry*). Dotyczył on 598 pacjentów z ChAD porównanych z 715 zdrowymi ochotnikami. W badaniach fMRI u pacjentów w fazie eutymii pojawiał się klaster wzmożonej aktywacji obejmujący lewy zakręt przyhipokampalny i jądro migdałowate, w grupie kontrolnej wystąpiły natomiast klastry po prawej stronie w przedklinku, wzgórzu i mózdzku. U pacjentów w fazie manii wystąpiły klastry podwyższonej aktywności w jądrze migdałowatym oraz w lewym zakręcie przyhipokampalnym, lewym wzgórzu i prawym zakręcie czołowym środkowym. W grupie kontrolnej zaobserwowano zwiększoną aktywację w prawym zakręcie czołowym dolnym. Porównując wszystkich pacjentów z ChAD z grupą kontrolną, badacze opisali większą aktywność w grupy kontrolnej w 5 klastrach w prawej półkuli: zakręcie czołowym środkowym i dolnym, przedklinku i wzgórzu oraz w prawym mózdzku. Chorzy na ChAD wykazali natomiast większą aktywność mózgu w klastrach zlokalizowanych na obszarze rozciągającym się od lewego zakrętu przyhipokampalnego do jądra migdałowatego, jądra ogoniastego i wzgórza oraz w zakręcie czołowym środkowym. Analiza wokselowa wykazała, że pacjenci z ChAD nie różnią się istotnie od grupy kontrolnej pod względem liczby klastrow (stwierdzono jednak występowanie 3 klastrow redukcji w prawym zakręcie przedczołowym i obręczy oraz lewym zakręcie czołowym dolnym). Rezultaty opisane przez Houenou potwierdzają opisane wcześniej neurobiologiczne

modele ChAD. Zespół podtrzymuje sugestię, że brak równowagi pomiędzy mózgowymi układami korowo-poznawczym i limbicznym może być uważany za neurobiologiczny marker tej choroby.

Wynik badania poświęconego analizie wolumetrycznej struktur podkorowych w ChAD [22], przeprowadzone w grupie 1710 chorych i 2594 zdrowych ochotników wykazał, że chorzy na ChAD cechują się obniżoną objętością hipokampa i wzgórza oraz zwiększona objętością komór bocznych. Podział na typ I i typ II choroby wykazał, że pacjenci z ChAD I cechują się istotnie większą objętością komór bocznych mózgu i mniejszą objętością hipokampa i ciała migdałowatego niż osoby zdrowe. Nie opisano jednak różnic pomiędzy pacjentami z ChAD I i ChAD II.

Hozer i Houenou [18] przeprowadzili najnowszy przegląd systematyczny badań obrazowych ChAD. Trzy wyniki badań sMRI wykazały, że w ChAD I obserwuje się mniejszą objętość substancji szarej w przysłankowej korze orbito-frontalnej i lewej grzbietowej okolicy skroniowej. Występuje również tendencja do zmniejszania się objętości istoty szarej w okolicach czołowej, skroniowej, ciemieniowej, potylicznej i tylnej okolicy zakrętu obręczy. Zmniejszona jest też objętość skorupy. Wyniki dwóch badań nie wykazały jednak różnicy między ChAD a ChAD II, ale potwierdziły grubość i powierzchnię kory czołowej i skroniowej oraz objętość komór mózgu i hipokampa. W badaniach fMRI wykazano, że w ChAD II porównanym z ChAD I powiększona jest objętość skorupy i obustronnie podwyższona aktywność prążkowania oraz obniżenie reaktywności jądra migdałowatego, a w ChAD I podwyższona reaktywność emocjonalną.

Zgodnie z opisanymi badaniami neuroobrazowymi, w ChAD występuje kilka obszarów, w których obserwuje się nieprawidłowości w integralności istoty białej, będące możliwą przyczyną niestabilności przetwarzania emocji o osób z ChAD.

Zaburzenia koherencji aksonalnej pojawiają się w regionie zakrętów prawej okolicy skroniowo-ciemieniowej z udziałem zarówno IFOF, SLF, jak i ILF oraz lewego przedniego zakrętu obręczy, tylnej promienistości wzgórzowej, w istocie białej okolicy przedczołowej, okolicach spoidła wielkiego oraz limbiczno-prążkowiowych. Wyniki badań DTI wskazały na zaburzenia w obrębie lewego obszaru ILF, prawej drodze korowo-rdzeniowej oraz obustronnych zaburzeń w obrębie mózdzku.

Opisane rezultaty badań neuroobrazowe wskazały regiony kluczowe dla ChAD. Na ich podstawie w związku brakiem remisji niektórych pacjentów, nawet po zastosowaniu EW, najbardziej znaczące obszary o obniżonej koherencji i integralności aksonalnej zaczęto stymulować metodą DBS. Były to ośrodki podspoidłowej części

zakrętu obręczy, brzuszno-prążkowania, obszaru jądra półleżącego oraz grzbietowo-bocznej gałęzi pęczka przysłankowego przodomózgowia. W kolejnej części artykułu zostały przedstawione badania eksperymentalne nad stymulacją powyższych obszarów.

DBS w leczeniu depresji lekoopornej

Istnieje kilka hipotez opisujących mechanizm działania procedury neurochirurgicznej, jaką jest DBS. Zaimplantowany stymulator, przez poprowadzone pod skórą przewody, wysyła impulsy elektryczne do określonego, niewielkiego obszaru mózgu. Z badań neurofizjologicznych wynika, że DBS powoduje zmiany wzorców oscylacyjnych neuronów, które znacząco wpływają na funkcjonowanie stymulowanej struktury. Rezultat stosowania tej metody, prowadzący do powstawania nowych hamujących i pobudzających połączeń synaptycznych, jest widoczny w zachowaniu jednostki objętej DBS [23]. Początkowo twierdzono, że może mieć efekt podobny do lezji w obrębie struktury, na którą oddziałuje. Obecnie uważa się, że głęboka stymulacja mózgu niesie minimalne niebezpieczeństwo powikłań. Ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego spowodowanego zabiegiem zamyka się oscyluje w granicach 1–3%, natomiast, dodatkowo, możliwość zakażenia czy niesprawności sprzętu operacyjnego zwiększa całkowite ryzyko do 5–10% [23]. Głęboka stymulacja mózgu jest określana jako ulepszona i znacznie bezpieczniejsza alternatywa ablacyjnych procedur neurochirurgicznych stosowanych w zaburzeniach psychicznych, takich jak: przecięcie przedniej części zakrętu obręczy, leukotomia limbiczna lub przecięcie przedniej części torebki wewnętrznej stosowane w przypadkach zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, dużej depresji lub samookaleczeń [24].

Głęboka stymulacja mózgu była stosunkowo rzadko wykorzystywana w badaniach lekoopornej depresji występującej w przebiegu ChAD. Jeżeli się to udawało, badania prowadzone były łącznie wśród pacjentów z ChAD i ChAI lub w bardzo małych grupach osób z lekoopornym przebiegiem depresji w ChAD. Było to spowodowane domniemanym ryzykiem wystąpienia manii/hipomanii w wyniku DBS. Badania wpływu tej metody na ośrodki podspoidłowej części zakrętu obręczy, brzuszno-prążkowania, obszaru jądra półleżącego oraz grzbietowo-bocznej gałęzi pęczka przysłankowego przodomózgowia (sLMFB, *supero-lateral branch of the medial forebrain bundle*) okazały się jednak bezpieczne dla pacjentów z ChAD. Objawy hipomanii wystąpiły tylko u jednego pacjenta i zostały szybko wygaszone wraz z zatrzymaniem stymulacji [25]. Obecnie podkreśla się, że hipomania jako efekt uboczny stymulacji może wystąpić

niezmiernie rzadko także w chorobie Parkinsona, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych czy ChAD. Dlatego w tych wypadkach odpowiednia opieka psychiatryczna i indywidualne dostosowanie natężenia stymulacji wydają się być wystarczającym zabezpieczeniem [25].

Mimo to do tej pory przeprowadzono niewiele badań nad DBS podspoidłowej części zakrętu obręczy w lekoopornej depresji w przebiegu ChAD. W ostatnich latach poszukiwano takiego ośrodka z obszaru limbicznego, którego stymulacja mogłaby zagwarantować najwyższy wskaźnik remisji objawów depresyjnych.

W 2008 roku Johanssen-Berg i wsp. [25] zaproponowali, by zaburzenia nastroju w depresji lekoopornej traktować jako dysfunkcję obszarów korowo-limbicznych. Podejrzewali, że kora zakrętu obręczy, położona pod kolanem spoidła wielkiego (sgACC, *subgenual anterior cingulate cortex*), ma istotny wpływ na aktywność tych okolic. Stymulacja metodą DBS tej struktury doprowadziła do poprawy jej aktywności, z czym wiąże się poprawę w zakresie objawów depresyjnych.

Giacobbe i wsp. [26] wskazali na obszar kory mózgowej położony pod kolanem spoidła wielkiego (SGC, *subgenual cingulate cortex*) jako ośrodek odpowiedzialny za przetwarzanie negatywnych emocji i bodźców wewnętrznych i zewnętrznych, którego działanie jest zaburzone w depresji lekoopornej. Stwierdzili, że pacjenci poddani DBS SGC wykazują poprawę w zakresie

objawów depresji, wracają do ustabilizowanego życia rodzinnego i zawodowego sugerując, że stymulowany obszar SGC nie hamuje już prawidłowego przetwarzania negatywnych emocji i bodźców [26].

Największą z badanych grup pacjentów z lekooporną depresją opisali Holtzheimer i wsp. [27] — 7 pacjentów z ChAD II, i 10 pacjentów z ChAD. W porównaniu z okresem przed zabiegiem, uzyskano poprawę w zakresie objawów depresyjnych (średnia HDRS) o 43,6%, 43%, i 70,1% kolejno w 24. tygodniu, 1. roku i 2 latach po zabiegu. Po okresie 2 lat remisję uzyskało 58% pacjentów, a znaczącą pozytywną odpowiedź na leczenie — aż 92%. U pacjentów z ChAD i ChAD skuteczność była podobna, tylko 3 z 7 pacjentów z ChAD było jednak stymulowanych za pomocą DBS przez okres 2 lat, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań na liczniejszej grupie [27].

Kolejną relatywnie dużą grupą badanych była 16-osobowa próba pacjentów z ChAD [28], w której przeprowadzono DBS istoty białej podspoidłowego zakrętu obręczy (SCC, *subcallosal cingulate*). Metodą *activation volume tractography* całego mózgowia, wykazano, że u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię po 6 miesiącach (6 osób) i 2 latach (kolejne 6 osób) wystąpiła obustronna aktywacja dróg: 1) przyśrodkowej kory czołowej poprzez istotę białą płata czołowego (tzw. kleszcze mniejsze/małe) i pęczek haczykowaty, 2) przedniej i grzbietowej

Tabela 1. Kryteria włączenia pacjentów do zabiegu głębokiej stymulacji mózgowej

Table 1. Inclusion criteria of patients for deep brain stimulation

| Piśmiennictwo | Typ ChAD (n) | Wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne przed DBS |
|---------------|--------------|--|
| [25] | II (7) | Brak odpowiedzi na terapię EW lub jej nietolerancja (100% pacjentów), niezdolność do pracy (100% pacjentów), próba samobójcza (43% pacjentów), wystąpienie średnio ponad 12 (SD = 12,6) epizodów depresyjnych w przebiegu choroby i 10 epizodów manii/hipomanii, średnia ilość leków wykorzystanych podczas fazy depresji około 7 (SD = 2,5). |
| [27] | II (1) | Przeprowadzenie 12 sesji EW, niewystępowanie manii w przebiegu choroby przez 23 lata, depresja lekooporna w przebiegu ChAD, 2 próby samobójcze; 12 leków wykorzystanych podczas fazy depresji |
| [28] | I (1) | Zdiagnozowana depresja jednobiegunowa (1984), epizod manii — diagnoza ChAD — leczenie litem (1995), zdiagnozowana depresja jednobiegunowa (1984). Niewielka poprawa lub jej brak po monoterapii lub kombinacji następujących leków: stabilizatorów nastroju (lit, kwas walproinowy, lamotrygina), leków przeciwpsychotycznych (olanzapina, kwetiapina, pimozyd, haloperidol) oraz przeciwdepresyjnych (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) Zastosowano 42 sesje EW z ograniczoną odpowiedzią kliniczną |

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

kory zakrętu obręczy poprzez pęczek obręczy, 3) jąder podkorowych. Od tamtego czasu zaczęto uznawać SCC za obszar, który warto poddawać dalszym badaniom związanym z DBS.

Prowadzone obecnie badania nad DBS w ChAD skupiają się na stymulacji obszaru sIMFB. Łączy on wszystkie wymienione wcześniej struktury będące celem DBS w depresji lekoopornej. W trakcie rocznej obserwacji pacjenta z ChAD II [29] poddanego DBS w obrębie sIMFB, wykazano podobny efekt przeciwdepresyjny, jaki zaobserwowano u tak samo leczonych pacjentów z ChAD I. Do tej pory DBS przeprowadzono tylko u jednego pacjenta z ChAD I. Torres i wsp. [30] opisali przypadek 78-letniej pacjentki, u której wystąpił dwuletni epizod ciężkiej depresji psychotycznej z zespołem Cotarda, opornym na leczenie. Po 42 nieskutecznych sesjach EW pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu DBS w obrębie podspoidłowej części zakrętu obręczy. Po jego wykonaniu zaobserwowano redukcję objawów depresyjnych (26 punktów w skali HDRS przed zabiegiem, 13 punktów po 6 miesiącach stymulacji, 7 punktów po 9 miesiącach). W trakcie 9-miesięcznej obserwacji nie zauważono działań niepożądanych DBS.

Podsumowanie

Głęboka stymulacja mózgu wiąże się z jednorazowym zabiegiem neurochirurgicznym, obarczonym małym ryzykiem niepowodzenia, po którym stosunkowo szybko można wrócić do normalnego funkcjonowania. Skuteczność DBS jest stosunkowo wysoka. Po jednorazowym zaimplantowaniu stymulatora następuje pobudzenie niewielkiego, wyselekcjonowanego obszaru mózgu dające długotrwały antydepresyjny efekt (całkowitą remisję lub znaczącą pozytywną odpowiedź na leczenie) u większości pacjentów zarówno z ChAD I, jak i ChAD II. Kryteria włączenia pacjentów do zabiegu DBS zostały podsumowane w tabeli 1.

Badania neuroobrazowe i eksperymentalne poszukujące miejsca odpowiedniego do stymulacji metodą DBS w ChAD wskazały, że takim obszarem jest sIMFB łączący wszystkie wymienione wcześniej struktury będące celem DBS w depresji lekoopornej. Wydaje się, że dalsze badania nad stymulacją tego obszaru przeprowadzane w większych, wyselekcjonowanych grupach, mogą doprowadzić do wprowadzenia stosowanej jednorazowo i mało ryzykownej metody leczenia depresji lekoopornej w przebiegu ChAD.

Streszczenie

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym będącym jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności wśród młodych dorosłych. Depresja w przebiegu ChAD stanowi dominującą fazą choroby, a jednocześnie główny czynnik obniżający jakość życia pacjentów, odpowiedzialny za największą śmiertelność w tej grupie klinicznej. Epizody depresji są również szczególnie narażone na lekooporność. Nową eksperymentalną metodą leczenia depresji lekoopornej w przebiegu ChAD jest głęboka stymulacja mózgową (DBS) związana z jednorazowym zabiegiem neurochirurgicznym obarczonym niewielkim ryzykiem niepowodzenia. Powoduje ona długotrwały antydepresyjny efekt u większości zbadanych do tej pory pacjentów z ChAD.

Wyniki badań neuroobrazowych wskazują obszar grzbietowo-bocznej gałęzi pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (sIMFB) jako najbardziej reaktywny na głęboką stymulację mózgową. Łączy on pozostałe miejsca stymulacji wykorzystywane do tej pory w terapii DBS depresji lekoopornej. Dalsze badania nad stymulacją sIMFB, przeprowadzane w wyselekcjonowanych grupach, mogą stać się podstawą wprowadzenia nowej metody leczenia depresji lekoopornej w przebiegu ChAD.

Psychiatria 2017; 14, 1: 40–46

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, głęboka stymulacja mózgową, depresja lekooporna

Piśmiennictwo:

- Goodwin R, Jamison K. Manic-depressive illness. 2nd ed. Oxford University Press, New York 2007.
- WHO. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf; 1.01.2014.
- Pacchiarotti I, Mazzarini L, Colom F, et al. Treatment-resistant bipolar depression: towards a new definition. Acta Psychiatr Scand. 2009; 120(6): 429–440, doi: [10.1111/j.1600-0447.2009.01471.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01471.x), indexed in Pubmed: [19740127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19740127/).
- Poon SH, Sim K, Sum MYI, et al. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. Bipolar Disord. 2012; 14(6): 573–584, doi: [10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x), indexed in Pubmed: [22938165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938165/).
- Antosik-Wójcińska AZ, Świącicki Ł. Terapia elektrowstrząsowa — skuteczna i bezpieczna alternatywa dla nieskutecznej farmakoterapii. Psychiatria. 2014; 11: 177–170.
- Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? J Affect Disord. 2009; 117(3): 137–145, doi: [10.1016/j.jad.2009.01.016](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.016), indexed in Pubmed: [19201483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201483/).

7. Medda PI, Perugi G, Zanello S, et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009; 118(1–3): 55–59. doi:10.1016/j.jad.2009.01.014.
8. Hese R, Zys T. Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 2007.
9. Datka W, Siwek M, Dudek D, et al. Zaburzenia pamięci operacyjnej u pacjentów z głęboką depresją leczonych wstrząsami elektrycznymi Working memory disturbances in patients with major depression (DSM-IV) after ECT treatment. *Psychiatr Pol.* 2007; 3: 339–49.
10. Zys T. Electroconvulsive treatment and phenomenon of kindling in depression. *Psychiatr Pol.* 2009; 43(5): 529–543. Review. Polish. PMID: 20214095.
11. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, et al. Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord.* 2011; 132(1–2): 1–13, doi: [10.1016/j.jad.2010.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.017), indexed in Pubmed: [20858566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858566/).
12. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. *CNS Spectr.* 2016 [Epub ahead of print]: 1–4, doi: [10.1017/S1092852915000577](https://doi.org/10.1017/S1092852915000577), indexed in Pubmed: [26863160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26863160/).
13. Ambrosi E, Chiapponi C, Sani G, et al. White matter microstructural characteristics in Bipolar I and Bipolar II Disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Affect Disord.* 2016; 189: 176–183, doi: [10.1016/j.jad.2015.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.035), indexed in Pubmed: [26437232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26437232/).
14. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15(7–8): 435–455, doi: [10.1002/nbm.782](https://doi.org/10.1002/nbm.782), indexed in Pubmed: [12489094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489094/).
15. Bellani M, Boschello F, Delvecchio G, et al. DTI and Myelin Plasticity in Bipolar Disorder: Integrating Neuroimaging and Neuropathological Findings. *Front Psychiatry.* 2016; 7: 21, doi: [10.3389/fpsy.2016.00021](https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00021), indexed in Pubmed: [26973545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26973545/).
16. Nortje G, Stein DJ, Radua J, et al. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013; 150(2): 192–200, doi: [10.1016/j.jad.2013.05.034](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.034), indexed in Pubmed: [23810479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810479/).
17. Hemanth Kumar BS, Mishra SK, Trivedi R, et al. Demyelinating evidences in CMS rat model of depression: a DTI study at 7 T. *Neuroscience.* 2014; 275: 12–21, doi: [10.1016/j.neuroscience.2014.05.037](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.037), indexed in Pubmed: [24881571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881571/).
18. Hozer F, Houenou J. Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *J Affect Disord.* 2016; 195: 199–214, doi: [10.1016/j.jad.2016.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.039), indexed in Pubmed: [26896814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896814/).
19. Hallahan B, Newell J, Soares JC, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry.* 2011; 69(4): 326–335, doi: [10.1016/j.biopsych.2010.08.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.029), indexed in Pubmed: [21030008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030008/).
20. Selvaraj S, Arnone D, Job D, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* 2012; 14(2): 135–145, doi: [10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x), indexed in Pubmed: [22420589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22420589/).
21. Houenou J, Frommberger J, Carde S, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord.* 2011; 132(3): 344–355, doi: [10.1016/j.jad.2011.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.016), indexed in Pubmed: [21470688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470688/).
22. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, et al. Costa Rica/Colombia Consortium for Genetic Investigation of Bipolar Endophenotypes. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2016; 21(12): 1710–1716, doi: [10.1038/mp.2015.227](https://doi.org/10.1038/mp.2015.227), indexed in Pubmed: [26857596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857596/).
23. Lipsman N, McIntyre RS, Giacobbe P, et al. Neurosurgical treatment of bipolar depression: defining treatment resistance and identifying surgical targets. *Bipolar Disord.* 2010; 12(7): 691–701, doi: [10.1111/j.1399-5618.2010.00868.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00868.x), indexed in Pubmed: [21040286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040286/).
24. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder — review and outlook. *CNS Spectr.* 2016; 1–4, doi:10.1017/S1092852915000577
25. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex.* 2008; 18(6): 1374–1383, doi: [10.1093/cercor/bhm167](https://doi.org/10.1093/cercor/bhm167), indexed in Pubmed: [17928332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928332/).
26. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol.* 2009; 219(1): 44–52, doi: [10.1016/j.expneurol.2009.04.028](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.04.028), indexed in Pubmed: [19426730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19426730/).
27. Hilimire MR, Mayberg HS, Holtzheimer PE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(2): 150–158, doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456), indexed in Pubmed: [22213770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213770/).
28. Riva-Posse P, Choi KIS, Holtzheimer PE, et al. Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2014; 76(12): 963–969, doi: [10.1016/j.biopsych.2014.03.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.029), indexed in Pubmed: [24832866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832866/).
29. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013; 73(12): 1204–1212, doi: [10.1016/j.biopsych.2013.01.034](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.034), indexed in Pubmed: [23562618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562618/).
30. Torres CV, Ezquiaga E, Navas M, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for medication-resistant type I bipolar depression: case report. *Bipolar Disord.* 2013; 15(6): 719–721, doi: [10.1111/bdi.12102](https://doi.org/10.1111/bdi.12102), indexed in Pubmed: [23930934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930934/).